

<https://helda.helsinki.fi>

COVID-19-infektioon liittyvä lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä

Helle, Emmi

2020-10-05

Helle , E , Nieminen , T , Ojala , T , Vapalahti , O , Saxen , H & Heinonen , S 2020 , ' COVID-19-infektioon liittyvä lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä ' , Duodecim , Vuosikerta. 137 , Nro 1 , Sivut 25-35 . < <https://www.duodecimlehti.fi/duo15880#s1> >

<http://hdl.handle.net/10138/325401>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Emmi Helle, Tea Nieminen, Tiina Ojala, Olli Vapalahti, Harri Saxén ja Santtu Heinonen

COVID-19-infektioon liittyvä lasten hyperinflammatorinen oireyhtymä

Hyperinflammatorinen oireyhtymä on uusi, lapsipotilailla havaittu oirekokonaisuus, jolla on ajallinen yhteys SARS-CoV-2:n aiheuttamaan COVID-19-tautiin. Oireyhtymän patogeenesi on epäselvä, mutta sen epäillään liittyvän COVID-19-infektioon. Oirekuvaan liittyvät kuume, tulehdukseen viittaavat laboratoriolöydökset ja yhden tai useamman elinjärjestelmän vakava, sairaalahoitoon johtava tauti lapsella tai nuorella ilman muuta selittävää syytä. Jopa puolelle potilaista kehittyy tehohoitoa vaativa sydämen vajaatoiminta ja verenkiertovajaus. Osa on tarvinnut ECMO-hoitoa. Kuolleisuus tautiin on 1–2 %. Tautia hoidetaan suonensisäisellä immunoglobuliinilla, glukokortikoidilla ja harvemmin immuunivasteen muuntajilla. Yleensä hoitovaste on hyvä, mutta toistaiseksi vertaileva tutkimusnäyttö hoitojen tehosta puuttuu. Taudin ennuste on hyvä, mutta potilaiden seuranta on tarpeen erityisesti mahdollisten kardiovaskulaaristen pitkäaikaisvaikutusten toteamiseksi.

Uuden koronaviruksen (SARS-CoV-2) leviämisen aiheuttama maailmanlaajuisen pandemia on kuormittanut terveydenhuoltojärjestelmää ennennäkemättömällä tavalla. Lapsipotilaiden tauti on yleensä lieväoireinen. Tavallisimpia lasten oireita ovat kuume, yskä ja kurkkukipu sekä harvinaisempia hengitysvaikeus, nuha, ripuli ja päänsärky (1–3). Oireettomien lasten osuus on merkittävä, meta-analyyssien mukaan 15–20 % (4,5).

Toukokuussa 2020 julkaistiin ensimmäinen tapausarja kahdeksasta lapsesta, jotka olivat lyhyen ajan kuluessa sairastuneet hyperinflammatoriseen sokkiin Lontoossa, Englannissa (6). Toukokuun aikana samankaltaisia tapausarjoja ja pieniä kohorttitutkimuksia julkaistiin myös Italiasta ja Ranskasta (7,8). Kesällä 2020 julkaistiin useampia, laajempia kohorttitutkimuksia, ja syyskuun alkuun mennessä Yhdysvalloissa on raportoitu 792 tapusta, joissa 16 potilasta on kuollut tautiin (9–15). Yhteistä kuvatuille tapauksille on hyperinflammatorinen oireyhtymä, jossa on piirteitä Kawasakin taudista, erityisesti sen sokkioireisesta, epä-

tyypillisestä muodosta, toksisesta sokkioireyhtymästä ja hemofagosyyttisestä lymfohistiosytoosista, sekä ajallinen yhteys todettuun tai epäiltyyn COVID-19-tautiin (16).

Ison-Britannian lastenlääkärijärjestö RCPCH, Yhdysvaltojen tartuntatautiviranomainen CDC ja WHO ovat julkaisseet omat määritelmänsä uudelle hyperinflammatoriselle oireyhtymälle (17–19). WHO:n määritelmä esitetään **TAULUKOSSA 1**. Yhteistä määritelmille ovat kuume, tulehdukseen viittaavat laboratoriolöydökset ja yhden tai useamman elinjärjestelmän vakava, sairaalahoitoon johtava tauti lapsella tai nuorella ilman muuta selittävää syytä. Lisäksi CDC:n ja WHO:n määritelmien mukaan potilaalla pitää olla joko aiemmin varmistettu SARS-CoV-2-infektio tai todennäköinen aiempi kontakti varmistettuun tai epäiltyyn COVID-19-tapaukseen. Englanninkielisessä kirjallisuudessa oireyhtymän nimiksi ovat vakiintuneet termit paediatric multisystem inflammatory syndrome – temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) sekä multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C).

TAULUKKO 1. WHO:n alustava määritelmä COVID-19-tautiin liittyvän hyperinflammatorisen oireyhtymän tunnistamiseksi (19).

1. Ikä 0–19 vuotta
2. Kuume ≥ 3 vrk:n ajan
3. Kaksi seuraavista (osoituksena ≥ 2 elinjärjestelmän häiriöstä): <ul style="list-style-type: none"> a. Ihottuma, molemminpuolinen ei-märkäinen sidekalvotulehdus tai muu mukokutaaniseen tulehdukseen sopiva oire (kätet, jalat, suu) b. Hypotensio tai sokki c. Sydämen vajaatoimintaan, sydänpussitulehdukseen, valvuliittiin tai sepelvaltimomuutoksiin viittaava löydös (joko poikkeava sydämen kaikukuvauslöydös taikka suurentunut troponiini- tai NT-proBNP-pitoisuus) d. Osoitus koagulopatiasta (poikkeava tromboplastiiniaika, aktivoitu osittainen tromboplastiiniaika tai D-dimeeripitoisuus) e. Akuutti maha-suolikanavan oire (vatsakipu, ripuli, oksentelu)
4. Suurentuneet tulehdusmerkkiainepitoisuudet (esim. CRP-pitoisuus, lasko tai prokalsitoniinipitoisuus)
5. Ei muuta selittävää tekijää (mukaan lukien sepsis sekä stafylokokin ja streptokokin aiheuttamat toksiset sokkioireyhtymät)
6. Osoitus COVID-19-taudista (PCR- tai serologisen tutkimuksen tulos positiivinen) tai todennäköinen COVID-19-kontakti

NT-proBNP = B-tyypin natriureettinen N-terminaalinen propeptidi

Riskitekijät

Julkaistujen tutkimusten perusteella hyperinflammatoriseen oireyhtymään sairastuneiden mediaani-ikä on 9–11 vuotta (vaihtelu 0–20 vuotta) (9–12,20). Tautia esiintyy hieman enemmän pojilla kuin tytöillä, ja se on yleisempi tummaihoisilla ja etniseltä taustaltaan latinalaisamerikkalaisilla (11,12,20). Valtaosa sairastuneista on perusterveitä (11,20). Verrattuna akuutin COVID-19-infektion vuoksi sairaalassa hoidettuihin lapsiin hyperinflammatorisen oireyhtymän kriteerit täyttävät lapset olivat selvästi vanhempia (10,7 vs 1,6 vuotta) ja etniseltä taustaltaan useammin muita kuin valkoihoisia (64 % vs 42 %) (20).

Oireet ja löydökset

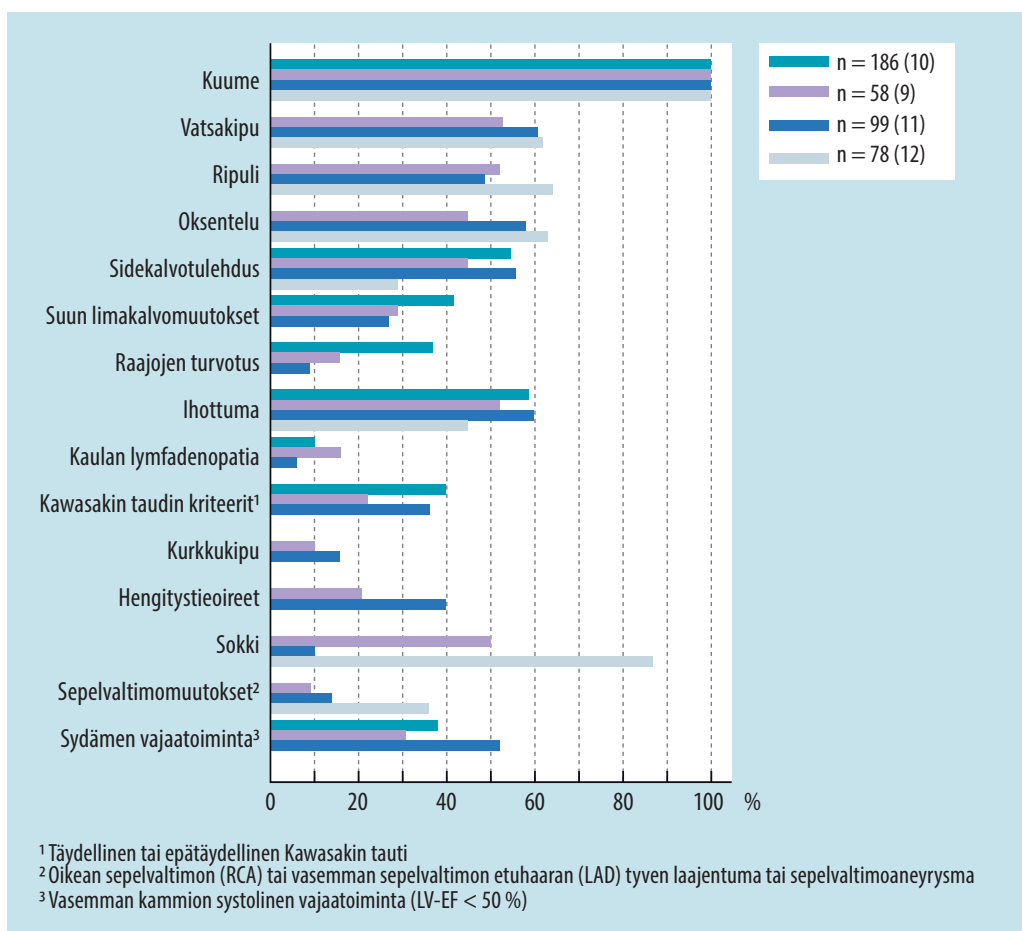
KUVASSA 1 ja **TAULUKOSSA 2** on esitetty neljän yli 50 potilaan tutkimuskohortin potilaiden taudin

oireita ja löydöksiä (9–12). Oireisiin kuuluu aina korkea kuume, joka yleensä pitkittyy, ja usein voimakkaita maha-suolikanavan oireita, kuten vatsakipua, oksentelua ja ripulia. Potilaila esiintyy usein Kawasakin taudin kaltaisia kliinisiä löydöksiä, kuten ihottumaa, suun limakalvomuutoksia, sidekalvojen punoitusta, raajojen turvotusta ja kaulan imusolmukkeiden suurentumista. Hengitystieoireita, keuhkopussines-tettä ja askitestakin esiintyy suhteellisen usein. Osalla potilaista on kuvattu myös neurologisia oireita, kuten sekavuutta, päänsärkyä, lihasheikkoutta ja jänneheijasteiden vaimentumista (21).

Laboratoriokokeista lasko sekä CRP-, ferriitiini- ja interleukiini 6 (IL-6) -pitoisuudet ovat suurentuneet, mikä sopii voimakkaaseen tulehdukseen. Lisäksi potilailla on usein veren kuvan muutoksia, neutrofiliaa, lymfositopeniaa, anemiamia ja lievää trombositopeniaa. Muiden elinjärjestelmien häiriöihin liittyviä suurentuneita troponiini I (TnI)-, natriureettisen peptidin (pro-BNP), fibrinogeeni- ja fibriniin D-dimeeri (FIDD) -pitoisuuksia todetaan usein (6,9–13).

Sydän- ja verisuonioireet ja -löydökset. Noin 80 %:lla lapsista hyperinflammatoriseen oireyhtymään liittyy kardiovaskulaarilöydöksiä (10). Eri kohorteissa 31–52 %:ssa tapauksista on raportoitu akuutti, nopeasti etenevä sydämen vasemman kammion vajaatoiminta ja verenkiertovajaus (9–11). Sepelvaltimomuutoksia on raportoitu 9–36 %:ssa tapauksista ja jättianeurysmia yksittäistapauksissa (6,9). Spesifiset EKG-muutokset ovat lapsilla harvinaisia, ja erityyppisiä rytmihäiriöitä on kuvattu noin 10 %:lla potilaista (6).

Sydämen vajaatoiminta. Ranskalais-sveitsiläiseen kohorttiin kuului 35 lapsipotilasta, joille oli kehittynyt sydämen vajaatoiminta eli vasemman kammion ejektiofraktio (EF) oli alle 50 %. Vajaatoiminta ilmeni keskimäärin noin kuuden vuorokauden kuluttua ensioireista (13). Kolmasosalla potilaista vajaatoiminta oli vaikea (EF < 30 %), 80 %:lle potilaista annettiin inotroppeja ja 28 % tarvitsi ECMO-hoitoa. Sydämen kaikukuvauksessa lähes kaikilla (31/35) todettiin koko vasemman kammion huonontunut liikkuvuus (globaali hypokinesia) ja kolmella paikallisesti huonontunut. Oikea kammiot toimi kaikilla normaalisti.



KUVA 1. Hyperinflammatoriseen oireyhtymään sairastuneiden lasten oireet ja löydökset neljässä yli 50 potilaan kohorttitutkimuksessa (9–12). Tulokset esitetään numeerisessa muodossa [INTERNETTAULUKOSSA 1](#).

Kohortin potilaiden lyhyen aikavälin ennuste oli hyvä. Yksikään ei menehtynyt, ja kaikki ECMO-tuessa olleet vieroittuivat. Vasemman kammion EF normalisoitui 71 %:lla (25/35) potilaista viikon seurannan aikana, ja 14 %:n (5/35) vajaatoiminta lieveni (osa oli julkaisuhetkellä vielä sairaalassa). Yhdellekään ei lyhyen seurannan aikana kehittynyt sepelvaltimoiden aneurysmia.

Hyperinflammatoriseen oireyhtymään liittyvän sydämen vajaatoiminnan etiologiaksi lapsilla on epäilty voimakasta sydänlihaksen diffuusia turvotusta. Aikuispotilaiden akuutin vaiheen COVID-19-infektiossa sydämen vajaatoiminnan syynä oletetaan olevan fulminantti sydänlihastulehdus tai akuutti sydänlihaskvaurio

(22). Viruksen löytymiseen tautiin menehtyneiden aikuispotilaiden sydäimestä ei ole kuitenkaan läheskään kaikissa tapauksissa liittynyt sydänlihastulehdusmuutoksia (23). Toisaalta tuoreessa tapausselostuksessa oireyhtymään menehtyneen yksitoistavuotiaan lapsipotilaan sydäimestä löytyi viruksen RNA:ta. Elektronimikroskooppitutkimuksessa todettiin viruspartikkeleita sydämen useassa eri solutyypissä, ja histopatologiset tutkimukset viittasivat endokardiittiin ja sydänlihastulehdukseen (24). On mahdollista, että sydämen vajaatoimintaa voi aiheuttaa voimakas immuunireaktio, viruksen itsensä aiheuttama kudosaivurio tai näiden yhdistelmä.

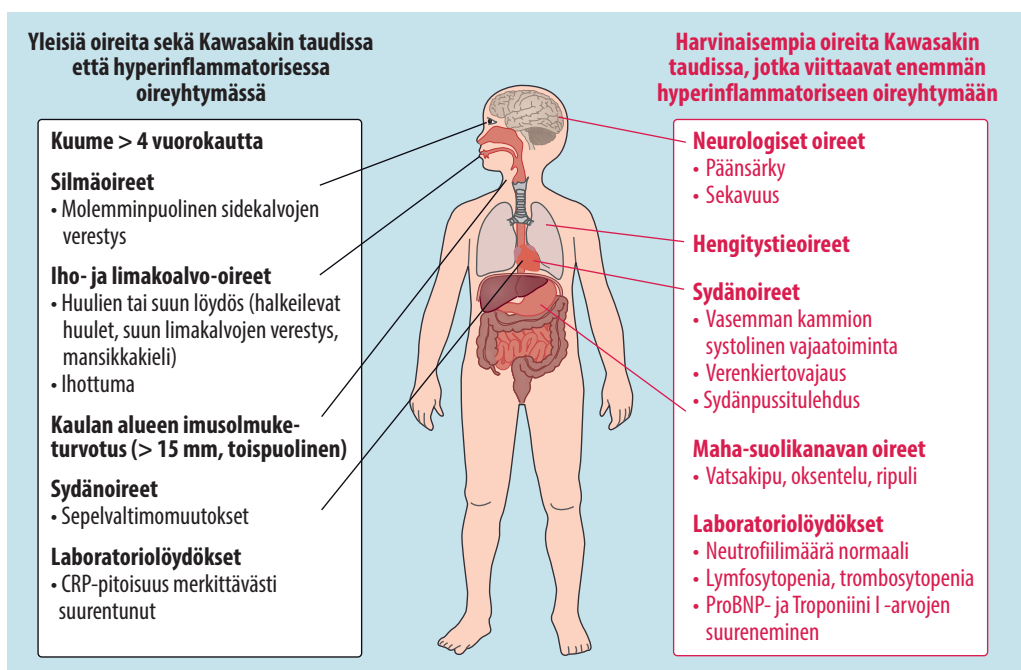
TAULUKKO 2. Hyperinflammatoriseen oireyhtymään sairastuneiden lasten taustatiedot, laboratorioarvot, hoito ja päätetapahtumat neljässä yli 50 potilaan kohorttitutkimuksessa (9–12). Potilaiden oireet esitetään **KUVASSA 1**.

Tutkimus, viite	(10)	(9)	(11)	(12)
Potilaiden lukumäärä (n)	186	58	99	78
Tutkimuspaikka	Yhdysvallat	Iso-Britannia	Yhdysvallat	Iso-Britannia
Missä aineisto kerätty	Vuode- tai teho-osasto	Vuode- tai teho-osasto	Vuode- tai teho-osasto	Teho-osasto
Ikä (vuotta), med (IQR)	8,3 (3,3–12,5)	9 (5,7–14)	–	11 (8–14)
Positiivinen SARS-CoV-2-PCR- tai -IgG-testi, %	70	78	96	65
Sukupuoli mies, %	62	66	54	62
Mikä tahansa perussairaus, %	27	12	36	21
Laboratorioarvot ¹				
CRP-pitoisuus, mg/l, med (IQR)	178 (128–259)	229 (156–338)	219 (150–300)	264 (192–316)
Lasko, mm/h, med (IQR)	65 (42–91)	–	62 (43–78)	–
Valkosolumäärä, x 10 ⁹ /l, med (IQR)	–	17 (12–22)	10,4 (6,7–14,5)	–
Lymfositimäärä, x 10 ⁹ /l, med (IQR)	–	0,8 (0,5–1,5)	–	0,7 (0,4–1,1)
Lymfositopenia, % ²	80	–	66	–
Neutrofilimäärä, x 10 ⁹ /l, med (IQR)	–	13 (10–19)	–	12,3 (10,7–22,9)
Neutrofilia, n (%) ²	68	–	–	–
Troponiinipitoisuus suurentunut, % ²	50	68	71	–
NT-proBNP-pitoisuus suurentunut, %	73	83	90	–
Kreatiniinipitoisuus suurentunut, % ²	5	22	10	–
Hoito, %				
Inotropit	48	47	62	83
Hengityskonehoito	20	43	10	46
ECMO	4	5	4	4
Glukokortikoidi	49	64	64	73
Suonensisäinen immunoglobuliini	77	71	70	76
IL-6-, IL-1R- tai TNF-alfa-antagonisti	21	19	–	22
Antikoagulaatiohoito	47	–	–	9
Asetyylisalisyylihappo	–	–	–	41
Päätetapahtumat, %				
Tehohoidon tarve	80	50	80	100
Kuolema	2	2	2	3

¹Poikkeavien laboratorioarvojen prosenttiosuudet on laskettu potilaista, joille kyseinen tutkimus oli tehty, jolloin nimittäjät eroavat potilaiden kokonaismääristä.

²länmukaisiin viitearvoihin verrattuna

ECMO = veren kehonulkoinen happeuttaminen (extracorporeal membrane oxygenation), IL = interleukiini, IQR = kvartiilivälin pituus, med = mediaani, NT-proBNP = B-tyypin natriureettinen N-terminaalinen propeptidi, TNF = tuumorinekroositekijä



KUVA 2. Hyperinflammatorisen oireyhtymän tyypillisimmät oireet sekä erot ja yhtäläisyydet Kawasakiin verrattuna. Mustalla tekstillä löydökset, jotka ovat tyypillisiä myös Kawasakiin taudissa, ja punaisella oireet, jotka ovat harvinaisempia Kawasakiin taudissa ja viittaavat enemmän hyperinflammatoriseen oireyhtymään (13).

Ennuste

Vaikka hyperinflammatorisen oireyhtymän ennuste on yleisesti hyvä, kuolleisuus on suuremmissa kohorteissa ollut 1–2 % (9–12). Sairaalahoidon vaatien COVID-19-primaari-infektioiden osalta vastaavan ikäluokan kuolleisuus on ollut noin 0,2 % (25). Menehtyneillä on yleensä ollut jokin pitkäaikaissairaus tai he ovat olleet lihavia (10). Myös pitkäaikaissuoranta luonnollisesti puuttuu vielä, ja se on esimerkiksi sepelvaltimomuutosten ja sydämen toiminnan osalta aiheellista.

Ero Kawasakiin tautiin

Kawasakiin tauti on pienten lasten systeeminen vaskuliitti (26). Sen etiologia on epäselvä, mutta yleisesti hyväksytyn hypoteesin mukaan jokin ulkoinen tekijä, mahdollisesti vielä tunnistamaton taudinaiheuttaja tai toksini, laukaisee geneettisesti alttiille lapsille Kawasakiin tautiin johtavan immunologisen reaktion. Hyperinflammatorisessa oireyhtymässä on piirteitä Ka-

wasakin taudista, jonka kriteerit (osittainen tai täydellinen tauti) täyttyvät 22–40 %:lla hyperinflammatoriseen oireyhtymään sairastuneista lapsista (**KUVA 1**).

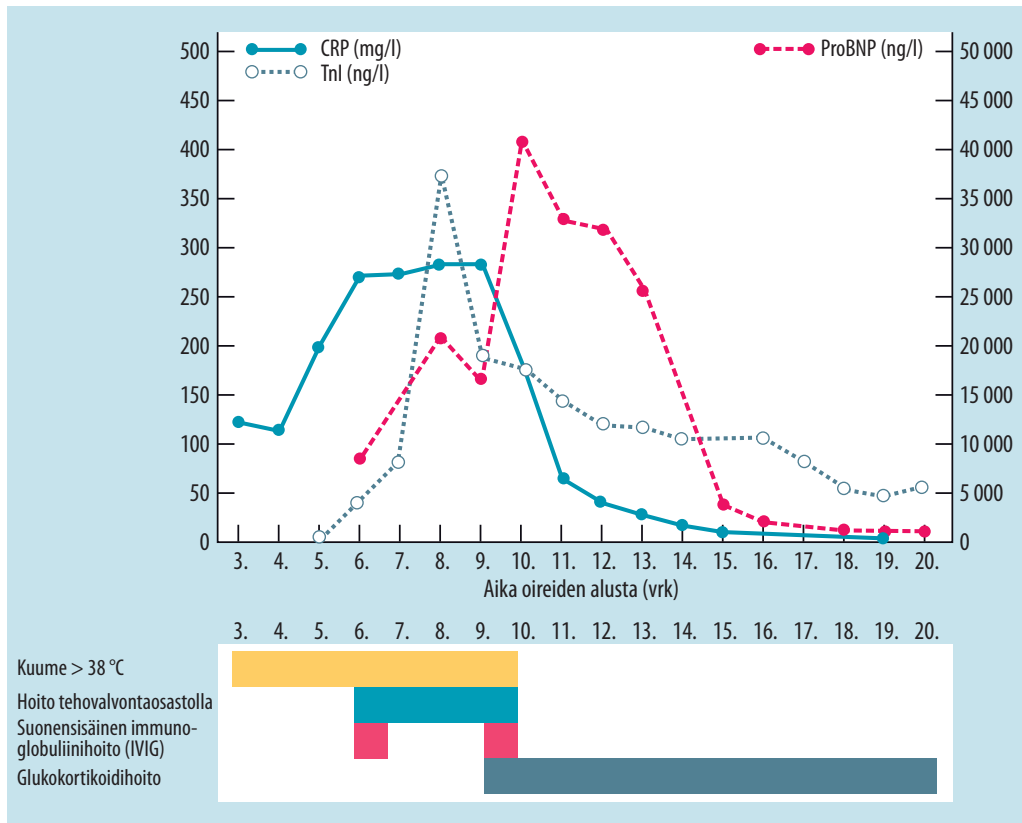
Hyperinflammatorinen oireyhtymä diagnosoidaan usein Kawasakiin taudiksi, ja tuoreessa ranskalaisutkimuksessa Kawasakiin taudin tapausten ilmaantuvuus viisinkertaisesti pandemian aikana (27). Kawasakiin tautiin verrattuna hyperinflammatorista oireyhtymää sairastavat lapset ovat kuitenkin selvästi vanhempia ja usein sairaampia. Myös geneettinen alttius vaikuttaa erilaiselta, sillä Kawasakiin tauti on selvästi yleisempi etniseltä taustaltaan aasialaisessa väestössä, mutta vastaavaa ei ole raportoitu hyperinflammatorisen oireyhtymän osalta. **KUVASSA 2** esitetään hyperinflammatorisen oireyhtymän ja Kawasakiin taudin oireiden yhtäläisyyksiä ja eroja.

Patogeneesi

Hyperinflammatorisen oireyhtymän patofysiologinen mekanismi on epäselvä. Epävarmaa



KUVA 3. Hyperinflammatoriseen oireyhtymään sairastuneen kahdeksanvuotiaan pojan vartalolle ja raajoihin ilmaantui taudin alkuvaiheessa ihottumaa. Raajojen distaalisosat olivat myös turvoksissa ja aristivat.



KUVA 4. Kuvaajan yläosassa kahdeksanvuotiaan hyperinflammatoriseen oireyhtymään sairastuneen pojan CRP-pitoisuuden, troponiini I (TnI) -pitoisuuden ja natriureettisen peptidin (proBNP) pitoisuuden muutokset sairaala-hoitojakson aikana. X-akselilla esitetään oireiden alusta kulunut aika (poika otettiin sairaalaan kolmantena sairastamispäivänä). Vasemmanpuoleinen y-akseli kuvaa CRP- ja TnI-arvoja ja oikeanpuoleinen y-akseli proBNP-arvoja. Kuvaajan alla potilaan kuumeen ja annettujen hoitojen ajoittuminen hoitojakson aikana. Numeeriset arvot ja verenkuvan muutokset esitetään [INTERNETTAULUKOSSA 2](#).

on myös, onko kyseessä immuunivälitteinen infektion jälkitila vai akuutin taudin viivästynyt muoto (28,29). Ensimmäistä hypoteesia tukee se, että vain osalta lapsista on pystytty osoittamaan SARS-CoV-2-virusta hengitysteistä, mutta valtaosalla on ollut IgG-luokan vasta-aineita

virusta kohtaan ([TAULUKKO 1](#)) (9–11). Tämä viittaa sairastettuun COVID-19-infektioon viikkoja ennen oireyhtymän puhkeamista ja on herättänyt epäilyn vasta-ainevälitteisestä taudin voimistumisesta (antibody dependent enhancement, ADE) (28).

Oma potilas

Kahdeksanvuotias poika sairasti keväällä lieväoireisen laboratoriossa varmennetun COVID-19-infektion, josta hän toipui nopeasti. Noin kuukausi tämän jälkeen hänelle nousi korkea kuume ja ilmaantui voimakkaita suolisto-oireita: ripulia, oksentelua ja vatsakipua. Oireiden kolmantena päivänä lapsi otettiin keskussairaalaan osastoseurantaan. Seurannassa kuume jatkui ja vartalolle sekä raajoihin kehittyi ihottumaa (KUVA 3).

Potilaalla todettiin suun limakalvo-oireita (huulien rohtuminen ja mansikkakieli), silmien sidekalvojen punoitusta ja raajojen turvotusta. Kaulan kaikukuvauksessa todettiin oikealla puolella 1,5 cm:n läpimittainen imusolmuke. Silmälääkärin tutkimuksessa ei todettu värikalvotulehdusta. Lapsella oli lievää yskää, ja hän tarvitsi lisähappea.

Viidentenä sairastamispäivänä potilaan keuhkokuvasssa todettiin juosteisuutta ja hänelle aloitettiin kefuroksiimilääkitys. Tuolloin sydämen kaikukuvaukslöydös oli normaali. Kuudentena päivänä lapselle annettiin Kawasakin taudin hoitoprotokollan mukaisesti suoneen immunoglobuliinia (IVIG-hoito, 2 g/kg), hänelle aloitettiin suuriannoksinen asetyylisalisyylihappolääkitys (50 mg/kg/vrk jaettuna 3 annokseen). Hengitysvaikeuden pahenemisen vuoksi lapsi siirrettiin yliopistosairaalaan lasten tehovalvontaosastolle.

Tulovaiheessa lapsen yleistila oli kohtalaisen hyvä. Hengitys oli ähkvää ja lisähapen tarve 4–5 l/min. CRP-pitoisuus oli 272 mg/l, TnI-pitoisuus 40 ng/l ja proBNP-pitoisuus 8 640 ng/l. Sydän-keuhkokuvasssa todettiin huonosti ilmastoituneet, kauttaaltaan sameat keuhkot, perihilaarisesti läiskittäisiä infiltraatteja ja atelektasia sekä kohtalainen määrä keuhkopussinestettä molemmin puolin.

Sydämen kaikukuvauksessa todettiin keuhkopussinesteen puristavan vasemman kammion seinää sekä aiheuttavan vasemman kammion liikehäiriön ja lievästi heikentyneen toiminnan. Lapselle aloitettiin sydämen tueksi pieniannoksinen milrinonilääkitys, lisäksi aloitettiin nesterajoitus ja diureettilääkitys. Asetyylisalisyylihappoannos pienennettiin sairaas-

lamme Kawasakin taudin hoito-ohjeen mukaisesti määrään 3–5 mg/kg/vrk.

Lisääntyneen keuhkopussinesteen vuoksi potilaalle laitettiin drenit. Kaikukuvaseurannassa sydämen vasemman kammion toiminta oli normaalin alarajoilla eikä sepelvaltimomuutoksia todettu, mutta TnI-pitoisuus suureni enimmillään arvoon 373 ng/l ja proBNP-pitoisuus arvoon 40 912 ng/l.

Kliinisen voinnin kohennuttua potilas siirtyi kahdeksantena sairauspäivänä vuodeosastolle jatkohoittoon, jossa kuumeilun jatkuessa potilas sai toisen IVIG-hoidon ja lisäksi hänelle aloitettiin glukokortikoidilääkitys (aluksi metyyliiprednisoloni 2 mg/kg/vrk suoneen, kunnes tilalle vaihdettiin 11. sairauspäivänä suun kautta otettava prednisoloni 2 mg/kg/vrk). Tämän jälkeen kuume loppui. Pleuradreenit poistettiin 13. sairauspäivänä.

Sydämen kaikukuvaseurannassa 14. päivänä oireiden alusta todettiin uusina löydöksiä vähäinen määrä (4 mm) sydänpuussinestettä, sydänlihaksessa kauttaaltaan diffuusia turvotusta ja väliseinässä läiskittäistä kirkaskaukaisuutta. Molemmat kammiot supistuivat nyt vireästi, ja sepelvaltimot olivat normaalin laajuiset. Sydämen magneettikuvauksessa todettiin samat, sydänlihastulehdukseen sopivat löydökset (KUVA 5).

Potilaalle aloitettiin propranololi rytmihäiriöiden estoon. Niitä ei todettu missään vaiheessa. EKG:ssä oli sairaalahoidon ajan lievää epäspesifistä ST-tason ja T-aaltojen vaihtelua. Sydänlöydökset normaalistuivat seurannassa, ja potilas kotiutettiin 20. sairauspäivänä. Prednisolonilääkitystä jatkettiin kotona niin, että annokset pienenevät. Glukokortikoidihoidon kokonaiskesto oli 15 vrk.

Jälkikäteen tutkittuna potilaan SARS-CoV-2-IgG-vasta-ainepitoisuus oli kohtalaisesti suurentunut: immunofluoresenssi-IgG-titteri oli 160–320 ja neutraloivien vasta-aineiden titteri 80–160 (39). Seurantakäynnillä 1 kk:n ja 2,5 kk:n kuluttua kotiutumisesta sydämen kaikukuvauksessa ei todettu poikkeavaa, ja jälkimmäisen käynnin yhteydessä tehdyn rasituskokeen tulos vastasi potilaan ikää.

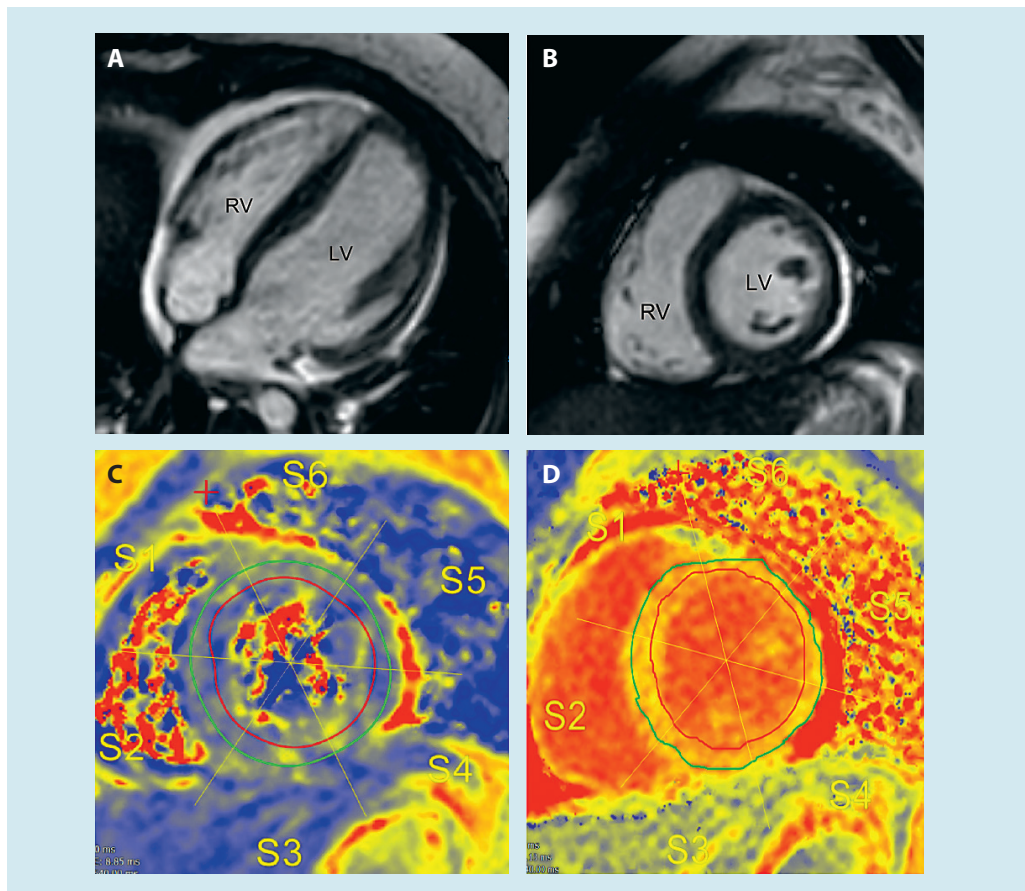
Hyperinflammatorista oireyhtymää sairastavilla lapsilla on tunnistettu useita erilaisia autovasta-aineita muun muassa endoteeli-, sydänlihas-, ja immuunisoluissa ilmentyviä anti-geenejä kohtaan (30,31). Autovasta-aineet voivat johtaa immuunijärjestelmän epätarkoituk-

senmukaiseen aktivoitumiseen ja eri elinten toimintahäiriöitä aiheuttavien immunokompleksien muodostumiseen. SARS-CoV-2-vasta-ainepositiivisilla lapsilla todettiin myös useammin sydän- ja verisuonikomplikaatioita sekä harvemmin hengitystieoireita verrattuna

PCR-positiivisiin tai kokonaan testinegatiivisiin lapsiin (20).

Vasta-ainevälitteistä taudin voimistumista vastaan puhuvat kuitenkin alustavat raportit plasmahoitojen turvallisuudesta vakavan COVID-19-taudin yhteydessä (32). Viruksen piikkiproteiinin (spike protein) pintarakenteessa on kuvattu yhtäläisyyksiä tunnettujen superantigeenien kuten stafylokokin enterotoksiini B:n kanssa. Superantigeenit voivat laukaista T-soluvälitteisen immuunijärjestelmän yliaktivoitumisen, jota havaitaan tyypillisesti toksisen sokkioireyhtymän (TSS) yhteydessä (33).

Hyperinflammatorisessa oireyhtymässä useiden sytokiinin ja välittäjäaineiden määrät ovat suurentuneet ja voidaan puhua sytokiini-myrsykästä. Tilanteessa on piirteitä aikuisten vaikeasta COVID-19-infektiosta, ja on ajateltu, että oireyhtymä saattaisi yksinkertaisesti olla akuutin COVID-19-taudin vakava ilmentymä lapsilla (34). SARS-CoV-2 heikentää elimistön interferonivastetta (35). On esitetty, että osalla lapsista tämä voisi johtaa hitaaseen virusmäärän lisääntymiseen ja edelleen epätarkoituksenmukaisesti säädeltyyn immuunijärjestelmän aktivoitumiseen (28,29).



KUVA 5. Hyperinflammatoriseen oireyhtymään sairastuneen kahdeksanvuotiaan pojan sydän magneettikuvattiin 14 vrk:n kuluttua oireiden alusta. Todettiin vähäinen määrä sydänpussin nestettä kauttaaltaan sydämen ympärillä. Sydämen koko oli normaalin rajoissa (A ja B). Molempien kammioiden systolinen toiminta oli normaalia: vasemman kammion (LV) ejektiofraktio oli 63 % ja oikean (RV) 64 % sekä vasemman kammion globaali kehäsuuntainen muovautuminen (global circumferential strain, GCS) -32% ja globaali pitkittäinen muovautuminen (global longitudinal strain, GLS) -24% . Sydänlihaks oli kauttaaltaan lievästi turvonnut, mikä sopi sydänlihastulehdukseen (poikkeavat T2-painotteiset inversioajat vasemman kammion seinämässä) (C), ja tulehtunut (poikkeavat T1-painotteiset inversioajat vasemman kammion seinämässä) (D). Jälkitechostumia sydänlihaksessa ei todettu, mikä viittasi erinomaiseen sydänlihaksen toipumistodennäköisyyteen. Sepelvaltimoissa ei todettu muutoksia.

Lasten hyperinflammatorisen oireyhtymän kliininen taudinkuva on kuitenkin selvästi erilainen kuin aikuisten, eikä esimerkiksi hankalia keuhko-ongelmia ole raportoitu. Myös sytokiini- ja immuunisoluihin tapahtuvat muutokset poikkeavat toisistaan aikuisten COVID-19-taudissa ja lasten hyperinflammatorisessa oireyhtymässä (31). Jälkimmäinen muistuttaa enemmän autoinflammatorista tilaa, jossa inflammasomin aktivoituminen on kiihtynyt.

Hyperinflammatorisen oireyhtymän yhteydessä potilailla on raportoitu suuria tulehdusta lisäävien sytokiinien (esimerkiksi IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, CXCL10 ja gammainterferoni) pitoisuuksia. Vaikka neutrofiili- ja monosyyttimäärä on yleensä joko normaali tai hieman suurentunut, ne ilmentävät voimakkaaseen tulehdusvasteeseen ja autoinflammatoriseen tilaan sopivia aktivaatiomerkkejä (muun muassa CD64 ja ICAM1). Sekä CD4- että CD8-positiivisten T- ja B-imusolujen määrät ovat pienet hyperinflammatorisen oireyhtymän yhteydessä, mutta erityisesti T-imusolujen alaluokkien osalta esiintyy suuria eroja verrattuna niin terveisiin kuin Kawasakin tautia sairastaviinkin lapsiin (36–38).

Lääkehoito

Virallisia hoitosuosituksia hyperinflammatorisen oireyhtymän hoidosta ei ole vielä julkaistu, mutta kansainvälisissä julkaisuissa on noudatettu Kawasakin taudin hoitolinjoja (9–12). Kawasakin taudissa hoidon kulmakivi on suonensisäinen immunoglobuliini, jota myös valtaosa hyperinflammatoriseen oireyhtymään sairastuneista lapsista on eri tutkimuksissa saanut (TAULUKKO 2). Myös systeemistä glukokortikoidihoitoa on käytetty usein. Osalle potilaista on annettu myös immuunivasteen muuntajia kuten IL-6:n (tosilitsumabi), IL-1-reseptorin (anakinra) ja tuumorinekroositekijä alfan estäjiä.

Sydämen vajaatoimintaa ja kardiogeenista sokkia hoidetaan inotroopeilla ja diureeteilla. Aikuisilla COVID-19-infektion yhteydessä kuvattua hyperkoagulaatiota esiintyy ilmeisesti suhteellisen harvoin, mutta osassa keskuksista lapsipotilaitakin on hoidettu profylaktisesti antikoagulanteilla (10,13). Osa potilaista on

Ydinasiat

- » Hyperinflammatorinen oireyhtymä on keväällä 2020 kuvattu uusi lasten oirekokonaisuus, jolla on ajallinen yhteys COVID-19-tautiin.
- » Tauti on usein voimakasoireinen, ja jopa puolet sairastuneista tarvitsee tehohoitoa.
- » Yleensä tauti vastaa immunoglobuliini- ja glukokortikoidihoitoon hyvin, mutta tutkimusnäyttö hoitojen tehosta puuttuu vielä.
- » Voimakkaiden sydän- ja verisuonioireiden vuoksi potilaiden pitkäaikaissuranta on aiheellista.

saanut myös Kawasakin taudin hoidossa käytettävää asetyylisalisyylihappoa.

Lopuksi

Hyperinflammatorista oireyhtymää on kuvattu esiintyvän myös oireettoman COVID-19-infektion jälkeen, ja siksi se on tärkeää pitää mielessä erotusdiagnostisena vaihtoehtona, jos lapsipotilaan kuume pitkittyy, vaikka COVID-19-anamneesia ei olisikaan. Jopa puolella oireyhtymään sairastuneista on kuvattu suhteellisen äkillisesti ilmaantuva sydämen vasemman kammion vajaatoiminta ja verenkiertovajaus, joten akuuttia vaihetta on syytä hoitaa sairaalassa, jossa on valmiudet lasten tehohoitoon.

Tauti vastaa hyvin hoitoon, ja sen lyhyen aikavälin ennuste on hyvä – pitkäaikaista vaikutusta jäävät nähtäväksi. Mikäli uusi koronavirus jää keskuuteemme kiertämään muiden tavalisten hengitystievirusten tapaan, voi olla, että myös hyperinflammatorisesta oireyhtymästä tulee pysyvä osa kuumeisen lapsen erotusdiagnostiikkaa. ■

* * *

Potilastapauksen ja kuvien esittämiseen on pyydetty lupa lapsen huoltajalta. Kiitämme lämpimästi artikkeleissa kuvatun potilaan vanhempia yhteistyöstä.

KIRJALLISUUTTA

1. Lu X, Zhang L, Du H, ym. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med* 2020;382:1663–5.
2. Götzinger F, Santiago-García B, Noguera-Julán A, ym. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:653–61.
3. Hildenwall H, Luthander J, Rhedin S, ym. Paediatric COVID-19 admissions in a region with open schools during the two first months of the pandemic. *Acta Paediatr*, julkaistu verkossa 12.6.2020. DOI: 10.1111/apa.15432.
4. Hoang A, Chorath K, Moreira A, ym. COVID-19 in 7780 pediatric patients: a systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;24:100433.
5. Yasuhara J, Kuno T, Takagi H, ym. Clinical characteristics of COVID-19 in children: a systematic review. *Pediatr Pulmonol*, julkaistu verkossa 29.7.2020. DOI: 10.1002/ppul.24991.
6. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, ym. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet* 2020;395:1607–8.
7. Verdoni L, Mazza A, Gervasoni A, ym. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet* 2020;395:1771–8.
8. Toubiana J, Poirault C, Corsia A, ym. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ* 2020;369:m2094.
9. Whittaker E, Bamford A, Kenny J, ym. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA* 2020;324:259–69.
10. Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, ym. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N Engl J Med* 2020;383:334–46.
11. Dufort EM, Koumans EH, Chow EJ, ym. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York state. *N Engl J Med* 2020;383:347–58.
12. Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, ym. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:669–77.
13. Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, ym. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*, julkaistu verkossa 17.5.2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360.
14. Ahmed M, Advani S, Moreira A, ym. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *EClinicalMedicine* 2020;26:100527.
15. Health department-reported cases of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the United States. USA: CDC 2020. <https://cdc.gov/mis-c/cases/index.html>.
16. Kanegaye JT, Wilder MS, Molkara D, ym. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics* 2009;123:e783–9.
17. RCPCH Health Policy team. Guidance – paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with COVID-19 (PIMS). RCPCH 2020. <https://rcpch.ac.uk/resources/guidance-paediatric-multisystem-inflammatory-syndrome-temporally-associated-covid-19-pims>.
18. Information for Healthcare Providers about Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). USA: CDC 2020. <https://cdc.gov/mis-c/hcp/>.
19. Freedman S, Godfred-Cato S, Gorman R, ym. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID-19. WHO 15.5.2020. <https://who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19>.
20. Swann OV, Holden KA, Turtle L, ym. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. *BMJ* 2020;370:m3249.
21. Abdel-Mannan O, Eyre M, Löbel U, ym. Neurologic and radiographic findings associated with Covid-19 infection in children. *JAMA Neurol*, julkaistu verkossa 1.7.2020. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2687.
22. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, ym. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020;5:831–40.
23. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, ym. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*, julkaistu verkossa 27.7.2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
24. Dolnikoff M, Ferranti JF, de Almeida Monteiro RA, ym. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:790–4.
25. Patel NA. Pediatric COVID-19: systematic review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2020;41:102573.
26. Tuikkala H, Salo E. Pienen lapsen kuumeilu – voiko se olla Kawasakin tauti? *Lääkärilehti* 2018;2018:2409–15.
27. Ouldali N, Pouletty M, Mariani P, ym. Emergence of Kawasaki disease related to SARS-CoV-2 infection in an epicentre of the French COVID-19 epidemic: a time-series analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2020;4:662–8.
28. Rowley AH. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat Rev Immunol* 2020;20:453–4.
29. Schwartz M. MIS-C: post-infectious syndrome or persistent infection? *Lancet Infect Dis*, julkaistu verkossa 5.10.2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30786-6.
30. Gruber C, Patel R, Trachman R, ym. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). medRxiv, julkaistu verkossa 6.7.2020. DOI: 10.1101/2020.07.04.20142752.
31. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, ym. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*, julkaistu verkossa 6.9.2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016.
32. Joyner MJ, Bruno KA, Klassen SA, ym. Safety update: COVID-19 convalescent plasma in 20,000 hospitalized patients. *Mayo Clin Proc* 2020;95:1888–97.
33. Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, ym. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*, julkaistu verkossa 28.9.2020. DOI: 10.1073/pnas.2010722117.
34. Rodriguez L, Pekkarinen PT, Lakshmi-kanth T, ym. Systems-level immunomonitoring from acute to recovery phase of severe COVID-19. *Cell Rep Med* 2020;1:100078.
35. Park A, Iwasaki A. Type I and type III interferons - induction, signaling, evasion, and application to combat COVID-19. *Cell Host Microbe* 2020;27:870–8.
36. Carter MJ, Fish M, Jennings A, ym. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*, julkaistu verkossa 18.8.2020. DOI: 10.1038/s41591-020-1054-6.
37. Consiglio CR, Cotugno N, Sardh F, ym. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell*, julkaistu verkossa 6.9.2020. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.016.
38. Gruber C, Patel R, Trachman R, ym. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). medRxiv, julkaistu verkossa 6.7.2020. DOI: 10.1101/2020.07.04.20142752.
39. Haveri A, Smura T, Kuivanen S, ym. Serological and molecular findings during SARS-CoV-2 infection: the first case study in Finland, January to February 2020. *Euro Surveill* 2020;25:2000266.